

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平11-507945

(43) 公表日 平成11年(1999) 7月13日

(51) Int.Cl.<sup>6</sup>

識別記号

F I

A 6 1 K 9/19  
47/18  
47/26

A 6 1 K 9/14  
47/18  
47/26

D  
A  
A

審査請求 有 予備審査請求 有 (全 44 頁)

(21) 出願番号 特願平9-517912  
(86) (22) 出願日 平成8年(1996)10月30日  
(85) 翻訳文提出日 平成10年(1998)5月1日  
(86) 国際出願番号 PCT/FR 96/01706  
(87) 国際公開番号 WO 97/17064  
(87) 国際公開日 平成9年(1997)5月15日  
(31) 優先権主張番号 95/13022  
(32) 優先日 1995年11月3日  
(33) 優先権主張国 フランス (F R)

(71) 出願人 サノフィ  
フランス国、75008 パリ、リュ・マルブ  
フ 32-34  
(72) 発明者 ブルーミー, コレット  
フランス、エフ-34000モンペリエ、リ  
ュ・クロワードゥーラーカゼ421番、レジ  
ダンス・ル・ゴルフ、パティマン5  
(72) 発明者 ブルル, ティエリー  
フランス、エフ-34080モンペリエ、アヴ  
ニュ・ドゥ・ルイスヴィル72番、パティマ  
ン・ア  
(74) 代理人 弁理士 青山 葆 (外1名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 安定な凍結乾燥医薬処方

(57) 【要約】

無定形相および結晶質相からなり、少なくとも1つの非  
蛋白質活性成分を含む医薬上許容される凍結乾燥処方。  
該処方は、0.1～1の比率Rでマンニトールおよびアラ  
ニンを含有することを特徴とし、ここに、Rは、アラ  
ニンの重量に対するマンニトールの重量である。

【特許請求の範囲】

1. 無定形相および結晶相からなる医薬上許容される凍結乾燥処方であって、少なくとも1つの非蛋白質活性成分を含み、マンニトールと、アラニンとを0.1～1のR比(Rは、アラニンの質量に対するマンニトールの質量を表す)で含有することを特徴とする処方。
2. 活性成分が、他の蛋白質活性成分と組み合わされている請求項1記載の処方。
3. さらに、緩衝剤、界面活性剤、保存料、塩、抗酸化剤およびキレート剤から選ばれる少なくとも1つの追加化合物を含有する請求項1または2記載の処方。
4. 溶液に復元して経口投与するための請求項1または2記載の処方。
5. 溶液に復元して経口投与するための請求項1または2記載の処方。
6. 注射液に復元するための請求項4記載の処方。
7. 経口投与で直接投与するための請求項1記載の処方。
8. 活性成分が、フェニルアルカン酸、「オキシカム(oxicam)」型の非ステロイド抗炎症剤、リジンまたはアルギニン・アセチルサリシレート、胆汁酸、コルチコステロイド、アントラサイクリン、フロログルシノール、白金誘導体、ビンカ・マイナー(Vinca minor)からのアルカロイドの誘導体、ライ麦角からのアルカロイド誘導体、プリンまたはピリミジン塩基誘導体、プロスタグランジン、ベンゾジアゼピン、ペーテラクタム抗生物質、マクロライド抗生物質、テトラサイクリン族の抗生物質、クラムフェニコール型の抗生物質、スピラマイシン型の抗生物質、ニトロソウレア、ナイトロジェンマスタード、 $H_2$ 拮抗薬、オメプラゾール、ビタミン剤、抗腫瘍剤、心臓血管系薬、血液作用薬、抗凝集薬および抗血栓薬、ヘパリノイド、ジアルギニンオキシグルタレート、植物抽出物、ヌクレオチド、バルプロ酸およびそのアナログ、メトピマジン、モキシシライト、抗骨粗鬆症薬としての活性ビスホスホネート、プラリドキム、デフェロキサミン、バルビツレート、クロメチアゾール、5-HT<sub>2</sub>拮抗薬、アンジオテンシンII拮抗薬、ファントファロン、チラパザミン、(2S)-1-[(2R,3S)-5-クロロ-3-(2-クロロフェニル)-1-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-3-

ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-カルボニル]ピロリジン-2-カルボキサミド、N,N-ジブチル-3-{4-[(2-ブチル-5-メチルスルホンアミド)ベン

ゾフラン-3-イルカルボニル]フェノキシ}プロピルアミン、6-(2-ジエチルアミノ-2-メチル)プロピルアミノ-3-フェニル-4-プロピルピリダジン、エチル{(7S)-7-[(2R)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチルアミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イルオキシ}アセテート、1-(2,4-ジクロロフェニル)-3-(N-ピペリジン-1-イルカルボキシアミド)-4-メチル-5-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール、4-[[N-(3,4-ジメトキシフェネチル)]-N-メチルアミノプロポキシル]-2-ベンゼンスルホニル-3-イソプロピル-1-メチルインドール、2-[[1-(7-クロロキノリン-4-イル)-5-(2,6-ジメトキシフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボニル]アミノ]アダマンタン-2-カルボン酸、N-シクロヘキシル-N-エチル-3-(3-クロロ-4-シクロヘキシルフェニル)プロプ-2-エニルアミン、(-)-N-メチル-N-[4-(4-アセチルアミノ-4-フェニルピペリジノ)-2-(3,4-ジクロロフェニル)ブチル]ベンズアミド、(S)-1-{2-[3-(3,4-ジクロロフェニル)-1-(3-イソプロポキシフェニルアセチル)ピペリジン-3-イル]エチル}-4-フェニル-1-アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタンクロライドおよびその医薬上許容される4級塩、4-アミノ-1-(6-クロロピリド-2-イル)ピペリジン、(S)-N-(1-{3-[1-ベンゾイル-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピペリジン-3-イル]プロピル}-4-フェニルピペリジン-4-イル)-N-メチルアタミド、2-[[4-(2-クロロフェニル)チアゾール-2-イル]アミノカルボニル]インドール-1-酢酸、クロピドグレル、1-(2-ナフタレン-2-イルエチル)-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン塩酸塩、N,N-ジメチル-N'-(ピリジン-3-イル)メチル-N'-[4-(2,4,6-トリイソプロピルフェニル)チアゾール-2-イル]エタン-1,2-ジアミン、およびこれらの医薬上許容される塩からなる群から選択される請求項1記

載の処方。

9. 活性成分が、2-〔4-(2-クロロフェニル)チアゾール-2-イル〕アミノカルボニル}インドール-1-酢酸またはそのカリウム塩、イルベサルタン、クロピドグレル、ウルソデオキシコール酸およびそのナトリウム塩、1-(2-ナフタレン-2-イルエチル)-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン塩酸塩、N,N-ジメチル-N'-(ピリジン-3-イル)メチル-N'-〔4-(2,4,6-トリイソプロピル

フェニル)チアゾール-2-イル〕エタン-1,2-ジアミンフマレート、2-〔5-(2,6-ジメトキシフェニル)-1-〔4-〔3-ジメチルアミノプロピル)メチルカルバモイル〕-2-イソプロピルフェニル〕-1H-ピラゾール-3-カルボニル)アミノ〕アダマンタン-2-カルボン酸、3-(1-(2-〔4-ベンゾイル-2-(3,4-ジフルオロフェニル)モルホリノ-2-イル〕エチル)-4-フェニルピペリジン-4-イル)-1,1-ジメチルウレア、3-[N-{4-[4-(アミノイミノメチル)フェニル]-1,3-チアゾール-2-イル}-N-(1-カルボキシメチルピペリジン-4-イル)アミノ]プロピオン酸トリ塩酸塩、エチル3-[N-{4-[4-(アミノ(N-エトキシカルボニルイミノ)メチル)フェニル]-1,3-チアゾール-2-イル}-N-(1-(エトキシカルボニルメチル)ピペリジン-4-イル)アミノ]プロピオネート、5-エトキシ-1-[4-(N-tert-ブチルカルバモイル)-2-メトキシベンゼンスルホンル]-3-スピロ[4-(2-モルホリノエチルオキシ)シクロヘキサン]インドリン-2-オンおよびそれらの医薬上許容される塩から選択される請求項1記載の処方。

10. 濃度9mg/mlのマンニトール、濃度18mg/mlのアラニンおよび濃度1.18mg/mlの活性成分、2-〔4-(2-クロロフェニル)チアゾール-2-イル〕アミノカルボニル}インドール-1-酢酸または同等の濃度のその医薬上許容される塩の1つの溶液を凍結乾燥して得られる請求項1記載の処方。

11. 濃度10mg/mlのマンニトール、濃度23mg/mlのアラニンおよび濃度1mg/mlの活性成分、イルベサルタンまたは同等の濃度のその医薬上許容される塩の1つの溶液を凍結乾燥して得られる請求項1記載の処方。

12. 濃度 9 mg/ml のマンニトール、濃度 18 mg/ml のアラニンおよび濃度 0.01 ~ 0.2 mg/ml の活性成分、1-(2-ナフタレン-2-イルエチル)-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロフラン塩酸塩または同等の濃度のその医薬上許容される塩の 1 つの溶液を凍結乾燥して得られる請求項 1 記載の処方。

## 【発明の詳細な説明】

### 安定な凍結乾燥医薬処方

本発明は、凍結乾燥の形態で提供される、少なくとも1つの非蛋白質活性成分を含有する医薬処方に関する。さらに詳しくは、本発明は、25～40℃もの温度においても安定で、非経口または経口投与用に溶媒を添加して復元するか、または直接経口により、ヒトまたは動物に投与できるそのような処方に関する。

本発明の処方に含有される活性成分は、単独でも、あるいは他の蛋白質または非蛋白質活性成分とのいずれかの組み合わせであってもよい。

凍結乾燥は、処方中の医薬活性成分の分解にかなりの効果を有し、それらの凍結乾燥状態での安定性に強い影響を有しうることが知られている。これらのパラメーターに影響する種々の変数は、主にpH、存在する塩の量、処方中の賦形剤のタイプと量、選択した凍結防止のタイプ、ならびに凍結に選択した温度、圧力および時間、昇華および乾燥操作である。これらの異なる変数は得られた凍結乾燥製品の物理的状態、すなわち、ガラス質無定形、軟質無定形、結晶質、これらの状態の組み合わせに影響する。

凍結乾燥製品の保存には、アミノ酸、好ましくは、グリシンおよびポリオール、好ましくは、マンニトールがしばしば使用されるが、この主題について非常に豊富な文献は、非蛋白質活性成分とアミノ酸およびポリオールとの組み合わせを処方し、凍結乾燥する操作にかかわる種々のパラメーターを考慮して安定な医薬処方を得るための一般的な問題を解消するについての情報を何ら与えない。

さらに詳しくは、文献は、アミノ酸、ポリオール、例えば、マンニトール、結晶相または無定形相の存在は、ある利点に加え、特に敏感な活性成分を含有する凍結乾燥製品の場合、比較的短い商品寿命および／またはこれらの凍結乾燥製品の保存温度が8℃以下という不利な点も有する。しかしながら、特に、外来治療には、復元まで室温で安定であり、それ故、治療の前または間に冷蔵庫での保存を避けることのできる製品を得ることが特に有利である。

ヒト成長ホルモン(hGH)の場合、ポリオールおよびアミノ酸の役割は、別々に検討さ

れてきたが、それらの相乗効果は、依然として、ほとんど明らかにされていない (Pikal M. J., Dellermann K. M., Roy M. L., Riffin M. N., Pharm. Research., 1991, 8, No. 4, 427-436, 「凍結乾燥ヒト成長ホルモンの安定性に対する処方変数の影響」)。

アミノ酸、マンニトール、結晶質相または無定形相の存在に伴う利点および不利な点を以下に挙げる。

アミノ酸の存在に伴う利点。

凍結乾燥製品におけるグリシンの存在は、凍結乾燥の凍結段階での溶液中に存在する分子の結晶化を誘発することが明らかにされている (Kore D. J., Schwartz J. B., J. Parenteral Sci. Tech., 1989, 43, 2, 80-83, 「凍結乾燥の間の医薬製剤化合物の結晶化に対する賦形剤の影響」)。活性成分のこの結晶化は、安定性の促進を可能にする。

結晶形のアラニンは、昇華および乾燥の間における凍結乾燥製品の崩壊を防止し、より大きな比表面積を有する凍結乾燥製品の製造を可能とし、したがって、より迅速な乾燥を可能にする利点を有する (Pikal M. J., Biopharm., 26-30, October 1990, 「蛋白質の凍結乾燥」)。

アミノ酸の存在に伴う不利な点。

凍結乾燥する溶液中の糖またはポリオールへのアミノ酸の添加は、一般に、糖のガラス転移点の低下作用を有する (te Booy M. P. W. M., de Ruiter R. A., de Meere A. L. J., Pharm. Research., 1992, 9, 109-114, 「示差熱量測定法によるシュクロース含有凍結乾燥処方の物理的安定性の評価」)。現在、ガラス転移点の低下は、一般に、凍結乾燥製品の安定性の低下と同意語とされている (Franks F., Cryo-le tteres, 1990, 11, 93-110, 「凍結乾燥; 経験論から予想まで」)。

マンニトールの存在に伴う利点。

凍結乾燥製品の組成におけるマンニトールの存在は、一般に、凍結乾燥バラストとして正当化されている。すなわち、マンニトールは、凍結乾燥すべき溶液の容量に対応する凍結乾燥製品の嵩を有する固形の剛性構造を維持することを可能とし、かつ、その存在はまた、注射すべき復元溶液の等張性を調整することも可能にする。マンニトールが凍結乾燥製品の組成における主要な賦形剤である場合、結晶形であることが最も多い (Hora M. S., Rana R. K., Smith F. W., Pharm. Res., 1

方組換体腫瘍壊死因子)。

マンニトールの存在に伴う不利な点。

凍結乾燥形におけるメチルプレドニソロンナトリウム・サクシネートの加水分解の程度は、乳糖の存在よりも、マンニトールの存在の方が大きいこと、そのレベルが、凍結乾燥製品におけるマンニトールの量と共に増加することが報告されている。これは、凍結乾燥中のマンニトールの結晶化が、凍結乾燥製品のマトリックスにおける水分分布を変化させることにより説明されている。それからもたらされる活性成分のマイクロ環境に存在する水分量の増加が、該活性成分の加水分解を促進し、安定性を減ずる(Herman B.D., Sinclair B.D., Milton N., Nail S.L., *Pharma. Res.*, 1994, 11(10), 1467-1473, 「凍結乾燥メチルプレドニソロンナトリウム・サクシネートの固体状態安定性に及ぼす充填剤の影響」)。

結晶質相の存在に伴う利点。

凍結溶液における結晶化溶質の存在は、乾燥中の蛋白質の安定化の一手段である(Carpenter J.F. および Crowe J.H., *Cryobiology*, 1988, 25, 459-470, 「乾燥の間の有機溶質による蛋白質の安定化の様式」)。また、凍結乾燥すべき溶液中に存在する主要な賦形剤の凍結の間の結晶化は、凍結乾燥容器と、昇華に付される固体の間の交換のための比表面積を増大させることにより二次昇華および乾燥操作をより効率的にさせる。無定形と比較した結晶形の比表面積のこの増大は、凍結乾燥中の熱交換を促進する。凍結乾燥におけるこの効率の増加は、より残留水分の低い凍結乾燥形を与え、これは高温における凍結乾燥製品の安定性が増加することを意味する(Korey D.J., Schwartz J.B., *J. Parenteral Sci. Tech.*, 1989, 43, 2, 80-83, 「凍結乾燥中の医薬製剤化合物の結晶化に対する賦形剤の影響」)。

結晶質相の存在に伴う不利な点。

一般に、結晶化物質は、無定形物質よりも溶解速度は速くない。事実、無定形状態の秩序の乱された集合から分子を取り外すのに比べて、結晶配置の秩序ある格子から分子を取り外すにはよりエネルギーを必要とする。時々、これらの物質の十分に速やかな吸収を可能にするには溶解速度が不十分となり、特に、溶液で



非常に安定ではない分子の場合、それらの活性の減少をもたらす。同様に、結晶の完全な規則性は理想の場

合であって、同一物質や、付随物質との間で生ずる結晶質相の不均一性および結晶多形は、同一物質や、各物質の間で異なる溶解速度をもたらす、再現性のない治療効果を生じうる (Galenica 2, Biopharmacie 2nd ed., 1982, 技術および文献)

また、凍結乾燥蛋白質の活性の損失が、凍結防止分子の結晶性の程度と直接関連していることも示されている (Izutsu K. L., Yoshioka S., Terao T., Pharm. Research, 1993, 10, No. 8, 1232-1237, 「結晶化による凍結防止剤の蛋白安定化作用の減少」; Izutsu K. L., Yoshioka S., Kojima S., Pharm. Res., 1995, 121 (6), 838-843, 「糖マトリックス中への分散によるラクテートデヒドロゲナーゼ (LDH) の凍結乾燥に対する両親媒性賦形剤の安定化増加作用」)。Hermenaskey M., Pesak M., Cesk. Farm., 1993, 42, (2), 95-98, 「薬の凍結乾燥、V I 無定形および結晶形」によれば、蛋白質を含有する医薬の処方において、賦形剤の結晶化は避けるべきである。

無定形相の存在に伴う利点。

同様な考え方にに基づき、無定形は結晶形よりも、より迅速に溶解し、結晶化物質の不均一性および結晶多形に伴う不利な点は示さない。

さらに、Izutsu K. L., Yoshioka S., Terao T., Pharm. Research, 1993, 10, No. 8, 1232-1237, 「結晶化による凍結防止剤の蛋白安定化作用の減少」によれば、無定形状態の添加物の存在は、添加物の濃度に比例してある種の酵素の活性を安定化させる。

賦形剤の凍結防止作用は、得られた凍結乾燥製品中のグリシンの無定形状態のためとされている (Pikal M. J., Dellermann K. M., Roy M. L., Riggin M. N., Pharm. Research., 1991, 8, No. 4, 427-436, 「凍結乾燥ヒト成長ホルモンの安定性に及ぼす処方変数の影響」)。

無定形相の存在に伴う不利な点。

固体無定形相単独の存在下、凍結乾燥製品は凍結中に、ガラス転移点より高い温度で崩壊する。軟無定形相内では、化学分解反応は、結晶質相内よりも、より

速い速度を有する(Ashizawa K., Uchikawa K., Hattori T., Ishibashi Y., Miyake Y., Sato T., Yakugaku Zasshi, 1990, 110(3), 191-201, 「新規非経口セファロsporin抗生物質(E1040)の固体状態安定性および予備処方研究」)。

また、無定形物質のより速い溶解速度は、時々、より大きい不安定性を伴い、一般に、

無定形状態から結晶化状態への形態の変化が起こる(Galenica 2, Biopharmacie 2nd ed., 1982, 技術および文献)。

結論として、医薬活性成分の安定性に対する賦形剤の効果という主題に関する学術文献は、それらの性質について矛盾した情報を与え、さらに、凍結乾燥製品の構造とその安定性の間の関係という主題についてのいくつかの情報を得ることを可能としない。同様に、アミノ酸、ポリオール、単独または組み合わせの役割については、一般化した性質のセットに従って記載しておらず、また、活性原理の研究および使用した賦形剤の量に従って、矛盾した結果による意見を述べている。

この度、凍結乾燥医薬活性成分の安定性に関し、マンニトールとアラニンとの間に相乗効果が存在することを見いだした。特に、この相乗効果が、これら2つの各賦形剤の相対濃度の狭い範囲でのみで存在することが証明された。

凍結乾燥医薬活性成分を安定化する結果を有する無定形相と結晶質相の共存から生じる、この驚くべき相乗効果の知見が本発明の基礎をなしている。本発明は、したがって、特定のマンニトール/アラニン比によるこのような効果の達成を開示する。

かくして、本発明は、無定形相と結晶質相とからなり、少なくとも1つの非蛋白質医薬活性成分の有効量と、マンニトールと、アラニンとを含み、後者の2つの賦形剤の質量比Rが0.1～1の間にあり、ここに、Rはマンニトールの質量のアラニンの質量に対する質量比である凍結乾燥医薬処方に関する。この処方に含まれる活性成分は、25～40℃において凍結乾燥形態で安定である。適当な場合には、得られた凍結乾燥製品の溶解は速やかで、完全である。該凍結乾燥製品は崩壊した外観を呈さず、その水分含量は、活性成分の安定性を維持するに適した

ものである。

Rが、0.1～1の範囲で、

- ・凍結乾燥製品が、無定形相と、結晶質相とからなること、
- ・無定形相が、主にマンニトールと活性成分とからなること、
- ・結晶質相が、主にアラニンからなること、

が示された。

1つ以上の非蛋白質活性成分と、上記比率のマンニトールおよびアラニンを組み合わせるにより得られる安定化を説明する特定の理論に限定されるものではないが、以

下の仮説が成り立つ。

示差熱量測定法により示される無定形相が、凍結の間、医薬活性成分を凍結防止し、活性成分自体がこの無定形形態中に分散し、X線回折によって示される結晶質相が凍結乾燥製品の構造を固定し、崩壊を避ける。

もう1つ別の態様によれば、本発明の主題は、マンニトールの全部または一部からなる無定形固体相によって凍結防止された医薬活性成分を含有する安定な凍結乾燥製品の製造であり、この無定形相は、凍結溶液を昇華、乾燥して得られる該凍結乾燥製品中で、実質的にアラニンからなる結晶質相と共存している。

すなわち、また、本発明の主題は、少なくとも1つの非蛋白質活性成分からなる凍結乾燥医薬処方製造法であって、マンニトールおよびアラニンが0.1～1の間の比率R(ここに、Rは、アラニンの質量に対するマンニトールの質量の比率)で存在する、該活性成分、マンニトールおよびアラニンの混合物を凍結乾燥することを特徴とする製造法である。

該活性成分を含有する凍結乾燥製品において、主にマンニトールからなる無定形相と主にアラニンからなる結晶質相の共存を妨げる、例えば、ゼラチン類のごとき動物または植物起源のある種の蛋白質誘導体、小麦穀物や大豆から抽出されたデキストリンまたは蛋白質、寒天またはキサンタンのごときガム類、多糖類、アルギン酸塩、カルボキシメチルセルロース、ペクチン、ポリビニルピロリドンのごとき合成ポリマーあるいはアカシア・ゼラチンのごとき多糖類様の複合体の

ような賦形剤を除き、例えば、緩衝剤またはpHの調整に使用できる酸-塩基、界面活性剤、塩、保存料、特に抗菌性保存料、抗酸化剤またはキレート剤のような凍結乾燥形に通常使用される他の医薬上許容される賦形剤も本発明の処方に入れることができる。本発明の処方に入れることのできる緩衝剤としては、とりわけ、炭酸塩、ホウ酸塩、リン酸塩、クエン酸塩、トリ(ヒドロキシメチル)アミノメタン、リンゴ酸塩および酒石酸塩緩衝剤が挙げられ、これらの緩衝剤を構成する酸および塩基も単独に入れることもできる。本発明の処方に入れることのできる界面活性剤としては、とりわけ、ポリソルベート、ポロキサマー(poloxamers)、チロキサポール(tyloxapol)、レシチンが挙げられる。本発明の処方に入れることのできる塩としては、とりわけ、エデテート(EDTA四ナトリウム塩)のようなナトリウム塩、塩化物、ドクセート

(ナトリウム1,4-ビス(2-エチルヘキシル)スルホサキシネート)、重炭酸塩、グルタミン酸塩、酢酸カリウム、炭酸ジカリウムおよびステアリン酸マグネシウムが挙げられる。

本発明の処方に入れることのできる保存料としては、とりわけ、メチルおよびプロピルp-ヒドロキシベンゾエート、ベンゼトニウムクロライド、ナトリウムマーキュロチオレート、硝酸フェニル水銀、ベンジルアルコール、フェノールおよびm-クレゾールが挙げられる。

無定形マンニトール相および結晶質アラニン相の共存は、溶液のpH調整に使用する緩衝剤の存在および濃度と独立しているが、上記の比率Rに依存する。

本発明の処方に導く凍結乾燥すべき溶液の処方の例はつぎのとおりである：

1つまたは組み合わせの医薬活性成分、医薬上許容されるpH調整用の緩衝剤、0.1～1の間の質量比R＝マンニトールの質量／アラニンの質量を有するマンニトールおよびアラニン、注射剤用の水、ならびに、要すれば、抗菌性保存料および該活性成分を可溶化させる賦形剤。本発明の好ましい態様によれば、該アラニン／マンニトール混合物が主体である。

存在する活性成分の量は、その水への溶解性によって制限される。本発明の処方は、事実、活性成分が完全に溶解している水性溶液の凍結乾燥によってもたら

される。

同様に、処方中に存在するいずれの賦形剤も、その量は、アラニン／マンニトール混合物の量より少ない。

凍結乾燥される溶液は、つぎの方法で調製される：

所望の量の緩衝剤、アラニン、マンニトール、保存料および活性成分を適当な溶解温度で、完全な溶解が得られるまで、適当量の注射用水またはこれらの可溶化に必要な可溶化剤に添加する。得られた溶液を、滅菌媒体中に濾過し、容器、好ましくはバイアルまたはアンプルに分配する。

溶液の凍結乾燥は、つぎのように行う：

溶液は、凍結乾燥すべき容量および溶液を含有する容器に応じて、凍結、ついで昇華および乾燥からなるサイクルに付される。

好ましくは、ユウシフロイド (Usifroid; フランス) 凍結乾燥機タイプ SMH15、SMJ 100 または SMH200 において  $-2^{\circ}\text{C}/\text{分}$  に近い凍結速度を選択する。

昇華および乾燥時間、温度および圧力は、凍結乾燥すべき溶液の容量および凍結乾燥製品に所望の残留水分含量に従って調整する。

ついで、アラニンが結晶化形で存在し、マンニトールが完全または一部無定形である凍結乾燥製品を得る。凍結乾燥製品は、含有する活性成分の化学的、生物学的安定性に悪影響なしに  $25^{\circ}\text{C}$  で、さらには  $40^{\circ}\text{C}$  まででさえも貯蔵できる。

本発明の組成物の乾燥による注射用処方の調製技術についての完全な情報は、Remington's Pharmaceutical Sciences, 1985, 17th Ed.; William N.A. および Polli G.P., J. Parenteral Sci. Tech., 1984, 38, (2), 48-59, 「医薬の凍結乾燥」、文献レビュー; Franks F., Cryo-letters, 1990, 11, 93-110, 「凍結乾燥」、経験論から予測まで; から当業者が入手できる。

本発明に従って処方される非蛋白質タイプの活性成分または活性成分の組み合わせは、鎮痛薬、抗炎症剤、鎮痙薬、抗癌剤や、心臓病学、脈管学、胃腸学、血液学、止血、肝臓病学、感染病学、神経病学—精神病学、鼻科学、リウマチ学、毒物学、泌尿器科学、または診断の分野で使用できる、あるいは代謝および栄養調節剤として使用できる活性成分であってよい。

上記で例示した治療および生物活性の分野において、いずれの製品も、製薬技術でかなりの技術的前進をもたらす本発明の処方活性成分を構成できる。好ましくは、本発明の処方に最もふさわしい活性成分は、その水性溶液中での安定性が問題となるものである。しかし、本発明の処方は、安定性に特別の問題のない活性成分にも適応できる。

本明細書において、以下、活性成分を国際慣用名で称する。

本発明の凍結乾燥医薬処方の活性成分は、特に、

- ・フェニルアルカン酸、例えば、ケトプロフェン；
- ・オキシカム(oxicam)型の非ステロイド抗炎症剤、例えば、ピロキシカム、イソキシカム、テノキシカム；
- ・パラセタモール；
- ・リジンまたはアルギニンアセチルサリシレート；
- ・コルチコステロイド、例えば、メチルプレドニソロン；
- ・フロログシノール；
- ・胆汁酸、例えば、ウルソデオキシコール酸またはその無機または有機塩基との医薬上許容される塩、好ましくは、そのナトリウム塩；
- ・アントラサイクリン、例えば、ドキソルビシン、エピルビシン、イダルビシン、ダウノルビシン、ピラルビシン；
- ・白金誘導体、例えば、シスプラチン、オキサリプラチン、カーボプラチン；
- ・ビンカ・マイナー(Vinca minor)からのアルカロイドの誘導体、例えば、ビンブラスチン、ビンクリスチン；
- ・ライ麦角からのアルカロイドの誘導体、例えば、ジヒドロエルゴタミン、ジヒドロエルゴトキシン、ニセルゴリン；
- ・プリンまたはピリミジン塩基の誘導体、例えば、アシクロビル、ガンシクロビル、シタラビン；
- ・プロスタグランジン、例えば、スルプロトン、アルプロスタジル；
- ・ベンゾジアゼピン、例えば、クロルアゼパートジカリウム、デブアゼピド；
- ・ベータラクタム抗生物質、例えば、ピペラシリン、タゾバクタム；

- ・マクロライド抗生物質、例えば、エリスロマイシンまたはその誘導体、一般的には、ロイコマイシン；
- ・テトラサイクリン族の抗生物質、例えば、ミノサイクリン；
- ・クロラムフェニコール型の抗生物質、例えば、チアムフェニコール；
- ・スピラマイシン型の抗生物質；
- ・ナイトロジェンマスタード、例えば、クロルアンビシンおよびニトロソウレア、例えば、カルムスチンおよびストレプトゾシン、ナイトロジェンマスタードおよびニトロソウレアは、Pharmacologie by M. Schorderet et al., 1992, 2nd Ed., 69 章, Ed., Frison, Roche, Parisにより詳細に記載されている；
- ・H<sub>2</sub>拮抗剤、例えば、ラニチジン、ファモチジンまたはそれらの医薬上許容される塩；
- ・オメプラゾールおよびそのアナログ；
- ・ビタミン類、例えば、チアミン、リボフラビン、ニコチンアミド、ピリドキシン、パントテン酸ナトリウム、ピオチン、アスコルビン酸、葉酸、シアノコバラミン、レチノール、コレカルシ

- フェロール、アルファトコフェロール、コバラミド、ヒドロキシコバラミド；
- ・タキソール、タキソテレおよびそれらのアナログ、デカルバジン、メトトレキセート、プリカミシン、チオテパ、ストレプトゾシンから選ばれる抗腫瘍剤；
  - ・モルシドミンまたはその医薬上許容される塩、特に、その塩酸塩、リンシドミン、アセトアゾールアミド、メクロフェノキセート、ジルチアゼム、ナトリウムニトロプルシエートから選ばれる心臓血管薬；
  - ・チクロピジンまたはその医薬上許容される塩、特に、その塩酸塩、モルグラモスティム、フォリン酸から選ばれる血液薬；
  - ・ヘパリン、ナドロパリンカルシウム、パラナパリンカルシウム、デルテパリンナトリウム、エノキサパリンナトリウム、アデパリンナトリウム、セルトパリンナトリウム、レビパリンナトリウム、ミノルテパリンナトリウム、天然または合成抗血栓五糖類の形態の低分子ヘパリンから選ばれる抗凝固および抗血栓薬；
  - ・ヘパリノイド、例えば、ロモパラン；

- ・ジアルギニンオキソグルタレートおよびオキソグルタル酸の医薬上許容される塩;
- ・植物抽出物、例えば、ヤナギ、ハルパゴフィツム(harpagophytum)、朝鮮ニンジン、ヒバマタ属海草からのもの;
- ・遺伝子、遺伝子療法用のDNAまたはRNAフラグメント、オリゴヌクレオチド、アンチセンスオリゴヌクレオチド、例えば、リボソームフラクションの抽出物のような蛋白質化合物と結合したヌクレオチド、弱毒化または不活化生ウイルス;
- ・バルプロ酸(valproic acid)およびそのアナログ;
- ・メトピマジン;
- ・モキシライト;
- ・プラリドキシム;
- ・デフェロキサミン;
- ・フェノバルビタールまたはその他のバルビツレート;
- ・クロメチアゾール;
- ・ナトリウムパミトロネート、ナトリウムアランドロネート、ナトリウムリセンドロネートおよび抗骨粗鬆症薬として活性な他のジホスフェート、特に、ヘミまたはモノ水和物形の[(4-

クロロフェニル)チオ]メチレン}ビス(ホスホネート)チルドロネートまたはそのジナトリウム塩(S R41319);

- ・5-HT<sub>2</sub>拮抗剤、特に、ケタンセリン、リタンセリン、(1Z, 2E)-1-(2-フルオロフェニル)-3-(4-ヒドロキシフェニル)-プロペ-2-エン-1-オン-O-(2-ジメチルアミノエチル)オキシム(S R46349)またはその医薬上許容される塩;
- ・アンジオテンシンII拮抗剤、特に、タソサルタン、テルミサルタン、ロサルタンカリウム、ヒドロクロチアジド(HCTZ)と組み合わせられたロサルタン、エプロサルタン、カンデサルタンシレキセチル、バルサルタン、イルベサルタンまたは2-n-ブチル-3-[(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ピフェニル



－4－イル}メチル}－1,3－ジアゾスピロ[4.4]ノン－1－エン－4－オン(S R 47436)およびその医薬上許容される塩;

・ファントファロンまたは1－[(p－(3－[(3,4－ジメトキシフェネチル)メチルアミノ]プロボキシ)スルホニル)－2－イソプロピルインドリジンおよびその医薬上許容される塩;

・チラパザミンまたは3－アミノ－1,2,4－ベンゾトリアジン－1,4－ジオキソドまたはその医薬上許容される塩;

・(2S)－1－[(2R,3S)－5－クロロ－3－(2－クロロフェニル)－1－(3,4－ジメトキシベンゼンスルホニル)－3－ヒドロキシ－2,3－ジヒドロ－1H－インドール－2－カルボニル]ピロリジン－2－カルボキシアミド(S R 49059)およびその医薬上許容される塩;

・N,N－ジブチル－3－{4－[(2－ブチル－5－メチルスルホンアミド)ベンゾフラン－3－イルカルボニル]フェノキシル}プロピルアミンおよびその医薬上許容される塩、特に、塩酸塩(S R 33589);

・6－(2－ジエチルアミノ－2－メチル)プロピルアミノ－3－フェニル－4－プロピルピリダジン(S R 46559)およびその医薬上許容される塩;

・エチル{(7S)－7－[(2R)－2－(3－クロロフェニル)－2－ヒドロキシエチルアミノ]－5,6,7,8－テトラヒドロナフタレン－2－イルオキシ}アセテートおよびその医薬上許容される塩、特に、塩酸塩(S R 58611A);

・1－(2,4－ジクロロフェニル)－3－(N－ピペリジン－1－イルカルボキシアミド)－4－メチル－5－(4－クロロフェニル)－1H－ピラゾールおよびその医薬上許容される

塩、特に、塩酸塩(S R 141716A);

・4－{N－(3,4－ジメトキシフェネチル)}－N－メチルアミノプロボキシル}－2－ベンゼンスルホニル－3－イソプロピル－1－メチルインドール(S R 33805)およびその医薬上許容される塩;

・2－{[1－(7－クロロキノリン－4－イル)－5－(2,6－ジメトキシフェニル)－1H－ピラゾール－3－カルボニル]アミノ}アダマンタン－2－カルボン

酸(S R48692)およびその医薬上許容される塩;

- ・ N-シクロヘキシル-N-エチル-3-(3-クロロ-4-シクロヘキシルフェニル)プロプ-2-エニルアミン(S R31747);
- ・ (-)-N-メチル-N-[4-(4-アセチルアミノ-4-フェニルピペリジノ)-2-(3,4-ジクロロフェニル)ブチル]ベンズアミド(S R48968)およびその医薬上許容される塩;
- ・ (S)-1-{2-[3-(3,4-ジクロロフェニル)-1-(3-イソプロポキシフェニルアセチル)ピペリジン-3-イル]エチル}-4-フェニル1-アゾニアビスクロ[2,2,2]オクタクロライド(S R140333A)およびその医薬上許容される塩、例えば、ベンゼンスルホン酸塩;
- ・ 4-アミノ-1-(6-クロロピリド-2-イル)ピペリジンおよびその医薬上許容される塩、特に、塩酸塩(S R57227A);
- ・ (S)-N-(1-{3-[1-ベンゾイル-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピペリジン-3-イル]プロピル}-4-フェニルピペリジン-4-イル)-N-メチルアセトアミド(S R142801)およびその医薬上許容される塩;
- ・ 2-[[4-(2-クロロフェニル)チアゾール-2-イル]アミノカルボニル]インドール-1-酢酸(S R27897)およびその医薬上許容される塩;
- ・ クロピドグレルまたは(+)-(S)- $\alpha$ -(2-クロロフェニル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-5(4H)-アセテートまたはその医薬上許容される塩、特に、その硫酸水素塩;
- ・ 1-(2-ナフタレン-2-イルエチル)-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン塩酸塩(S R57746A)およびその医薬上許容される塩酸塩、

特に、その塩酸塩;

- ・ N,N-ジメチル-N'-(ピリジン-3-イル)メチル-N'-[4-(2,4,6-トリイソプロピルフェニル)チアゾール-2-イル]エタン-1,2-ジアミンおよびその医薬上許容される塩、特に、フマル酸塩(S R27417);
- ・ 2-[(5-(2,6-ジメトキシフェニル)-1-[(4-[(3-ジメチルアミノブ

ロピル)メチルカルバモイル]-2-イソプロピルフェニル]-1H-ピラゾール-3-カルボニル)アミノ]アダマンタン-2-カルボン酸およびその医薬上許容される塩(S R142948A);

・3-(1-{2-[4-ベンゾイル-2-(3,4-ジフルオロフェニル)モルホリノ-2-イル]エチル}-4-フェニルピペリジン-4-イル)-1,1-ジメチルウレアおよびその医薬上許容される塩(S R144190A);

・3-[N-{4-[4-(アミノミノメチル)フェニル]-1,3-チアゾール-2-イル}-N-(1-カルボキシメチルピペリジン-4-イル)アミノ]プロピオン酸トリ塩酸塩およびその医薬上許容される塩(S R121566);

・エチル3-[N-{4-[4-(アミノ(N-エトキシカルボニルイミノ)カルボニルメチル)ピペリジン-4-イル)アミノ]プロピオネート(S R121787)およびその医薬上許容される塩;

・5-エトキシ-1-[4-(N-tert-ブチルカルバモイル)-2-メトキシベンゼンスルホン]-3-スピロ[4-(2-モルホリノエチルオキシ)シクロヘキサ]インドリン-2-オン(S R121463)およびその医薬上許容される塩;  
からなる群から選択できる。

もっとも好ましくは、活性成分が、2-([4-(2-クロロフェニル)チアゾール-2-イル]アミノカルボニル)インドール-1-酢酸またはそのカリウム塩、イルベサルタン、クロピドグレル、ウレソデオキシコール酸およびそのナトリウム塩、1-(2-ナフタレン-2-イルエチル)-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン塩酸塩、N,N-ジメチル-N'-(ピリジン-3-イル)メチル-N'-[4-(2,4,6-トリイソプロピルフェニル)チアゾール-2-イル]エタン-1,2-ジアミンフマル酸塩、2-[(5-(2,6-ジメトキシフェニル)-1-{4-[(3-ジメチルアミノプロピル)メチルカルバモイル]-2-イソプロピルフェニル]-1H-ピラゾール-3-カルボニル)アミノ]

アダマンタン-2-カルボン酸、3-(1-(2-[4-ベンゾイル-2-(3,4-ジフルオロフェニル)モルホリノ-2-イル]エチル)-4-フェニルピペリジ

ン-4-イル)-1, 1-ジメチルウレア、3-[N-(4-[4-(アミノイミノメチル)フェニル]-1, 3-チアゾール-2-イル)-N-(1-カルボキシメチルピペリジン-4-イル)アミノ]プロピオン酸トリ塩酸塩、エチル3-[N-(4-[4-(アミノ(N-エトキシカルボニルイミノ)メチル)フェニル]-1, 3-チアゾール-2-イル)-N-(1-(エトキシカルボニルメチル)ピペリジン-4-イル)アミノ]プロピオネート、5-エトキシ-1-[4-(N-tert-ブチルカルバモイル)-2-メトキシベンゼンスルホンイル]-3-スピロ[4-(2-モルホリノエチルオキシ)シクロヘキサン]インドリン-2-オンおよびそれらの医薬上許容される塩から選ばれる本発明の処方である。

以下の処方は、特に有利である：

- ・濃度9mg/mlのマンニトール、濃度18mg/mlのアラニンおよび、活性成分として、濃度1.18mg/mlの2-[[4-(2-クロロフェニル)チアゾール-2-イル]アミノカルボニル]インドール-1-酢酸または同等の濃度のその医薬上許容される塩の1つの溶液を凍結乾燥して得られるいずれかの処方；
- ・濃度10mg/mlのマンニトール、濃度23mg/mlのアラニンおよび、活性成分として、濃度1mg/mlのイルベサルタンまたは同等の濃度のその医薬上許容される塩の1つの溶液を凍結乾燥して得られるいずれかの処方；および
- ・濃度9mg/mlのマンニトール、濃度18mg/mlのアラニンおよび、活性成分として、濃度0.01~0.2mg/mlの1-(2-ナフタレン-2-イルエチル)-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン塩酸塩または同等の濃度のその医薬上許容される塩の1つの溶液を凍結乾燥して得られるいずれかの処方。

上記の塩形成性活性成分のいずれの医薬上許容される塩も活性成分として選択できる。

医薬活性成分は、好ましくは、酸SR27897のカリウム塩(以下、SR27897Bと称する)、イルベサルタンまたはSR47436、クロビドグレル、ウレソデオキシコール酸またはそのナトリウム塩、SR57746AおよびSR27417Aからなる群から選ばれる。

限定するものではないが、本発明の説明のため、医薬活性成分の例としてSR

B、SR47436(イルベサルタン)およびSR57746Aを選択して評価を行った。すなわち、1mg/mlのSR27897B、種々のモル比のpH7.5～8.25の範囲のリン酸緩衝液、比率R=マンニトールの質量/アラニンの質量0.1～1のマンニトールおよびアラニンを含有する幾つかの溶液を調製し、凍結乾燥し、分析した。

同様に、1mg/mlのSR47436、KOH/SR47436のモル比が1以上の水酸化カリウム、比率R=マンニトールの質量/アラニンの質量0.1～1のマンニトールおよびアラニンならびにエタノールを含有する幾つかの溶液を調製し、凍結乾燥し、分析した。

最後に、0.11mg/mlのSR57746A塩酸塩、無水クエン酸、比率R=マンニトールの質量/アラニンの質量0.5のマンニトールおよびアラニンを含有する溶液を調製し、凍結乾燥し、分析した。

以下の表1に、試験したSR27898Bを含有する溶液の組成を示す。これらの処方の方々について、マンニトール、アラニンはR=0.5であり、SR27897B濃度は、各々、9mg/ml、18mg/mlおよび1mg/mlであった。

表1

ロット番号	リン酸ナトリウム 緩衝液 (mM)	リン酸ナトリウム 緩衝液の pH
1	5	7.5
2	5	8
3	10	8
4	25	8
5	25	8.5
6	15	8
7	25	7.75
8	25	8
9	25	8.25
10	35	8.25
11	25	8

以下の表2に、SR47436を含有する試験した凍結乾燥溶液の組成を示す。

表2

ロット 番号	マンニトール mg/ml	アラニン mg/ml	R	KOH mg/ml	SR47436 mg/ml
12	10	18	0.55	0.137	1
13	10	23	0.43	0.137	1

以下の表3に、塩酸塩形のSR57746Aを含有する試験した凍結乾燥溶液の組成を示す。

表3

ロット 番号	マンニトール mg/ml	アラニン mg/ml	R	無水クエン酸 mg/ml	SR 57746A mg/ml	ポリソルベート mg/ml
14	9	18	0.5	7.7	0.11	0
15	9	18	0.5	7.7	0.11	1

溶液に溶解した凍結乾燥製品の濁度をレシオ ハッチ (Ratio Hach) 18900-00濁度計により測定する。結果を、アメリカ公衆保健協会 (American Public Health Association) の水および排水試験の標準的方法によって規定される比濁法濁度単位 (nephelometric turbidity unit: NTU) で表す。

凍結乾燥製品の官能的評価を目視で行い、凍結乾燥製品の色調、構造 (崩壊その他)、ならびに、凍結乾燥製品のありうる表面の堅い部分と柔らかい部分の間の相変化を考慮に入れる。

凍結乾燥製品の水分含量は、シリンジでバイアル中の凍結乾燥製品にメタノール 2 ml を注入し、Ph. Fr. Xth Ed. V. 3. 5. 6. A に記載の方法に従って、クーロメトリーにより測定する。

凍結乾燥製品の X 線回折分析は、SIEMENS D500 TT デフラクトメーター、線源: CuK $\alpha$ 、発生源: 40KV、25mA、バック・モノクロメーター、スリット: 1/1/1/0。

16/0.6、パイレックス支持体上でサンプリング、スキャンニング・レンジ: Br

agg 2  $\theta$  について  $4^{\circ} \sim 40^{\circ}$  /分で行う。

示差走査熱量計(DSC)は、つぎの特性を有するPerkin Elmer DSC 7装置を使用して行う。インジウムおよび鉛で較正、 $50 \mu\text{l}$ カプセル中に、 $5 \sim 10\text{mg}$ サンプリング、初期温度 $10^{\circ}\text{C}$ 、加熱速度 $10^{\circ}\text{C}/\text{分}$ 、最終温度 $300^{\circ}\text{C}$ 。

S R 27897 B 分析は、長さ $25\text{cm}$ 、内径 $4.6\text{mm}$ および粒径 $10 \mu\text{m}$ のC18グラフトカラム(Bischoff参照番号25461840)を使用する、 $254\text{nm}$ における液体クロマトグラフィー(Ph. Eur. 2(1)V.6.20.4)によって行う。移動相は、酢酸緩衝液pH 4.0(氷酢酸および濃水酸化アンモニウム、メルク)とクロマトグラフィー用アセトニトリル(Sharleu参照番号Ac33)の混合液からなる。対象溶液は、メタノール(Merck参照番号6009)  $1\text{ml}$ につき、 $50 \mu\text{g}$ のS R 27897 B (Sanofi Rechercheより提供)の溶液からなる。分析すべき溶液は、凍結乾燥製品を超精製水(Millipore, Milli-Q水)  $100\text{ml}$ に溶解して得られる。流速は、 $2\text{ml}/\text{分}$ である。 $20 \mu\text{l}$ の対照溶液、ついで分析すべき溶液を注入して得られる比ピーク表面積を、各クロマトグラムについて計算する。 $\text{mg}/\text{バイアル}$ で表される凍結乾燥製品中のS R 27897 B 含量これら2つの表面積の計算から測定する。

製品の安定性を示すパラメーターの1つである保存中の凍結乾燥製品におけるS R 27897 B の関連物質(不純物)の分析も、C18グラフトカラム(Bischoff参照番号25461840)上の液体クロマトグラフィーで行う。移動相は、表Aに示す組成のアセトニトリルおよび酢酸緩衝液pH 4.0のグラディエントからなる。

表A

時間 (分)	アセトニトリル (容量)	酢酸緩衝液 pH4.0 (容量)
0	20	80
5	30	70
15	60	40
25	70	30
28	20	80
40	20	80

対照溶液は、メタノール  $1\text{ml}$  当り、S R 27897 B (Sanofi Recherche)  $10 \mu\text{g}$  の溶液からなる。分析すべき溶液は、凍結乾燥バイアルを  $5\text{ml}$  のメタノールに溶解

して得られる。流量は2ml/分である。20 $\mu$ lの対照溶液注入後に得られたSR27897Bの比ピーク表面積との関係で表した、20 $\mu$ lの分析溶液を注入後に得られたクロマトグラム上の未知不純物の比ピーク表面積を同様に計算する。製品重量に対する%で表した凍結乾燥SR27897Bの各未知不純物の含量および不純物の総含量をこれらの計算から測定する。

SR47436分析は、ステンレス・スチール製の長さ25cm、外径8mm、内径4mmのC18グラフトカラム、「エンドキャッピング」処理を施した径7 $\mu$ m、120Å孔径の球形シリカを用い、220nmにおけるHPLC液体クロマトグラフィー(Ph. Eur. 2(1)V6. 20. 4)によって行う(対照カラムChromopac提供720042)。移動相は、60容のリン酸緩衝液pH 3. 0(リン酸Prolabo参照番号20624295、トリエチルアミンFluka参照番号90340)および40容のクロマトグラフィー用アセトニトリル(Merck参照番号14291)の混合物からなり、流速は1ml/分である。

第一対照溶液は、移動相1ml当り0. 5mgの濃度のSR47436(Sanofi Recherche)の溶液からなる。第二対照溶液は、移動相1ml当り、0. 5mgの濃度のSR47436と、0. 5mgの濃度の該初の製品(Sanofi Recherche)に対応する不純物を含有する溶液からなる。分析すべき溶液は、凍結乾燥製品を、移動相10mlに溶解して得られる。第一および第二対照溶液を順次注入し、操作条件が満足すべきものであることをチェックする(10 $\mu$ lの第二対照溶液の注入について2つのピーク間の分解能ファクターが2より大、10 $\mu$ lの第一対照溶液の5回連続注入についてのピーク表面積の変動係数が1%以下)。各対照溶液10 $\mu$ lおよび各分析すべき溶液20 $\mu$ lを注入後、凍結乾燥製品1mg当りのSR47436含量を、クロマトグラム上で得られた比ピーク表面積の計算により測定する。

SR47436の関連物質(不純物)の分析は、C18グラフトシリカカラムを用い、220nmでHPLC液体クロマトグラフィー(Ph. Eur. 2(1)V6. 20. 4)で行う(SR47436の分析参照)。移動相は、60容のリン酸緩衝液pH 3. 1およびクロマトグラフィー用アセトニトリルからなり、流速は1ml/分である。2つの対照溶液は、第一が、メタノール(参照番号0930221の下、SDSにより供給)1ml当り、SR47436(Sanofi Recherche)0. 5mgの溶液、



第二が、メタノール1ml当り、0.5  $\mu$ gのSR47436の溶液である。分析すべき溶液は、注射製剤(IP)用水10mlに溶解した凍結乾燥製品である。分析は、復元後、遅くとも30分以内に行うべきである。満足する操作条件の存在は、注射製剤用水10  $\mu$ lおよび2つの対照溶液10  $\mu$ lを順次注入してチェックする(主ピークの保持時間は、2つの対照と同様、ノイズに対するシグナルの比は、第一対照に対して10以上)。分析すべき溶液10  $\mu$ l注入後、クロマトグラム上で得られた比ピーク表面積の計算により、製品重量の%で表した関連物質の含量および関連物質(不純物)の総含量を測定する。

SR57746A分析(Sanofi Recherche)は、長さ25cm、内径4mm、粒径7  $\mu$ mのC18グラフトシリカカラムを用い、224nmで液体薬クロマトグラフィーにより行う(Macherey Nagel参照番号720042)。移動相は、クロマトグラフィー用アセトニトリル(Rathburn参照番号RH1016)45容および55容の緩衝液pH3.0(濾過脱塩水(Millipore Alpha-Q)950mlに5.5mlのリン酸を希釈し、て調製ついでトリエチルアミン溶液(Fluka参照番号90340)でpH3.0に調整し、アセトニトリル10mlを加え、濾過脱塩水で1000mlとして調製する)の混合物からなる。対照溶液は、メタノール(Carlo Erba参照番号414814)100ml当り、15.0mgの濃度のSR57746A溶液からなる。分析すべき溶液は、25容のメタノールおよび75容の濾過脱塩水の混合液3.0mlに凍結乾燥製品を溶解して得られる。流速は、1ml/分である。対照溶液10  $\mu$ lついで分析すべき溶液10  $\mu$ lの注入後に得られた、各クロマトグラフィーについての比ピーク表面積を測定する。mg/バイアルで表される凍結乾燥製品のSR57746A含量は、2つの表面積の測定から決定できる。

保存中の凍結乾燥製品における関連物質(不純物)の分析も、Ph. Eur. 2(1)V6.20.4.の「分析」に記載されるクロマトグラフィー条件を使用する液体カラムクロマトグラフィーにより行う。対照溶液は、メタノール1ml当り0.15  $\mu$ lのSR57746Aの溶液からなる。分析すべき溶液は、25容のメタノールおよび75容の濾過脱塩水の混合液3mlに、凍結乾燥製品の内容物を溶解して得られる。流速は、1ml/分である。対照溶液10  $\mu$ l注入後に得られたSR57746Aの比ピーク表面積に関して表した、分析すべき溶液10  $\mu$ l注入後のクロマトグラム上で得られた未知不純物の比ピーク表面積を同様に測定する。表面積の%で表した、凍結乾燥SR

総含量をこれらの測定値から決定する。

これらの種々の方法を用いて得られた分析結果を以下に示す。

以下の表4は、SR27897Bの凍結乾燥製品の、水分含量(凍結乾燥製品に基づく重量%)、DSCで測定したガラス転移温度T<sub>g</sub>(℃)、ならびにIP用水に溶解した凍結乾燥製品の濁度(NTU)およびpHを示す。

表4

ロット 番号	水分含量 (%)	T <sub>g</sub> (℃)	濁度 (NTU)	pH
1	0.39	27	58	7.25
2	0.47	25	23	7.2
3	0.6	27	11	7.4
4	0.91	35	2.2	7.6
5	0.89	40	29	7.5
6	0.61	36.7	17	7.6
7	0.93	45.5	33	7.6
8	1.07	46.1	1.4	7.8
9	1.04	45.7	0.5	7.7
10	1.94	45.8	0.8	7.8
11	—	—	4.5	7.6

さらなる実施例として、SR27897Bの凍結乾燥製品の幾つかのバッチの安定性について5℃、25℃、40℃および50℃で、1カ月、3カ月および6カ月モニターした。

表5は、1カ月保存後のSR27897B凍結乾燥製品に見られる関連物質(不純物)の、当初SR27897B重量に対する重量%で表した総含量であり、この保存期間の後でも安定性が優れていることを示している。

表5

ロット 番号	%不純物			
	5℃	25℃	40℃	50℃
1	<0.27	<0.26	—	<0.25
2	<0.23	<0.26	—	
3	<0.23	<0.26	—	<0.24
4	<0.26	<0.24	—	<0.25
5	<0.23	<0.25	—	<0.24
6	—	—	<0.1	<0.26
7	—	—	<0.1	—
8	—	—	<0.1	—
9	—	—	<0.1	—
10	—	—	<0.1	—
11	—	<0.1	<0.1	—

表6は、50℃で3カ月保存後のS R 27897 B凍結乾燥製品に見られる関連物質(不純物)の総含量であり、この保存期間の後でも安定性が優れていることを示している。

表6

ロット番号	50℃での不純物%
1	<0.1
2	<0.1
3	<0.1
4	<0.1
5	<0.1

最後に、表7は、5℃および40℃で6カ月保存後のS R 27897 B凍結乾燥製品に見られる関連物質(不純物)の総含量であり、この保存期間の後でも安定性が優れていることを示している。

表7

ロット番号	5℃での不純物%	40℃での不純物%
7	<0.1	0.13
8	<0.1	0.1
9	<0.1	0.1
11	—	<0.1

## X線回折

比率 $R = \text{マンニトール質量} / \text{アラニン質量} = 0.5$ のマンニトール／アラニン混合物を含有する2つの凍結乾燥製品粉末のX線回折分析の結果を図1、回折図1および2に示す。図1の回折図3および4は、対照アラニンおよびマンニトールを表す。この図から分かるごとく、結晶マンニトールの特徴である $10^\circ$  および $11^\circ$  の間に位置する線はS R27897Bの2つの凍結乾燥製品には見られない。このように、 $R = 0.5$ について、アラニンのみが結晶化形であり、マンニトールは、その一部は、無定形である。

## 示差熱量測定法

図2は、マンニトールに対するアラニンの質量比の、凍結乾燥製品のガラス転移点に対する影響を示す。この図は、最大のガラス転移点が $(1/R) > 1$ 、すなわち、 $R$ が0と1の間で得られることを示している。一般に、ガラス転移点は、凍結乾燥製品の安定性にとって最高温度を表す。したがって、凍結乾燥製品の安定性についての最高温度には、 $R$ が0と1との間で到達する。

以下の表8は、S R47436の凍結乾燥製品の、水分含量、I P用水に入れた場合の、関連物質(不純物)の総含量およびpHを示す。

表8

ロット番号	水分含量%	不純物%	pH
12	0.5	0.24	6.6
13	0.2	0.1	6.7

以下の表9は、5℃、25℃、35℃および50℃で1週間および2週間保存した後の、ロット12のSR47436の凍結乾燥製品のSR47436に関する%純度で表した関連物質の総含量である。

表9

ロット 番号12	5℃	25℃	35℃	50℃
1週間	99.89	99.89	99.71	98.47
2週間	99.90	99.82	99.47	97.05

以下の表10は、5℃、25℃および35℃で3カ月、6カ月および9カ月保存した後の、ロット13のSR47436の凍結乾燥製品の不純物%で表した関連物質の総含量である。

表10

ロット番号 13	5℃	25℃	35℃
3カ月	0.1%	0.2%	0.3%
6カ月	0.2%	0.3%	0.6%
9カ月	0.3%	0.3%	—

以下の表11は、5℃、25℃および40℃で1カ月および3カ月は保存した後の、SR57746Aの凍結乾燥製品およびSR57746A凍結乾燥製品の復元直後(対照)の不純物%で表した関連物質の総含量である。

表11

ロット番号 14、15	5℃	25℃	40℃
対照	—	<0.1%	—
1カ月	<0.1%	<0.1%	<0.1%
3カ月	<0.1%	<0.1%	<0.1%

## 実施例 1

1 mlの I P 用水に溶解すべき S R 27897 (塩) の凍結乾燥製品の組成

成 分	単位処方中のmg
S R 27897 B*	1.18 mg
非パイロジェン性アラニン	18.0 mg
マンニトール	9.0 mg
非パイロジェン性リン酸モノナトリウム二水和物	0.3 mg
非パイロジェン性リン酸ジナトリウムドデカ水和物	8.5 mg
3ml 白色ガラスバイアル・タイプ 1	1
灰色クロロブチル・ピラー・ストッパー	1
径13mm 青色フリッパーオフ・アルミニウム・カプセル	1

\*: 1 mg の S R 27897 酸に相当

## 実施例 2

5 ml の I P 用水に溶解すべき S R 27897 (塩) の凍結乾燥製品の組成

成 分	単位処方中のmg
S R 27897 B*	5.9 mg
非パイロジェン性アラニン	90.0 mg
非パイロジェン性マンニトール	45.0 mg
非パイロジェン性リン酸モノナトリウム二水和物	1.5 mg

非パイロジェン性リン酸ジナトリウムドデカ水和物	42.5 mg
20ml 白色ガラスバイアル・タイプ 1	1
径20mm 灰色クロロブチル・ピラー・ストッパー	1
径20mm 青色フリップ・オフ・アルミニウム・カプセル	1

\*: 5 mgのSR27897酸に相当

#### 実施例 3

5 mlのIP用水に溶解すべきSR47436の凍結乾燥製品の組成

成 分	単位処方中のmg
SR47436	5.0 mg
非パイロジェン性アラニン	115.0 mg
非パイロジェン性マンニトール	50.0 mg
水酸化カリウム	0.687 mg
20ml 白色ガラスバイアル・タイプ 1	1
径20mm 灰色クロロブチル・ピラー・ストッパー	1
径20mm 蓋付きアルミニウム・カプセル	1

#### 実施例 4

4 mlのIP用水に溶解すべきSR57746A (塩酸塩)の凍結乾燥製品の組成

成 分	単位処方中のmg
SR57746A	0.44 mg
非パイロジェン性アラニン	72.0 mg
非パイロジェン性マンニトール	36.0 mg
非パイロジェン性無水クエン酸	30.8 mg
20ml 白色ガラスバイアル・タイプ 1	1
径20mm 灰色クロロブチル・ピラー・ストッパー	1
径20mm 青色フリップ・オフ・アルミニウム・カプセル	1

#### 実施例 5

IP用水の添加により、最終容量100mlにする、凍結乾燥すべきSR57746A (塩酸

塩)溶液の組成

成 分	単位処方中のmg/ml
S R57746A	0.11mg/ml
非パイロジェン性アラニン	18.0mg/ml
非パイロジェン性マンニトール	9.0mg/ml
非パイロジェン性無水クエン酸	7.7mg/ml
注射用水	qs 1 ml
白色ガラスバイアル・タイプ1	1
灰色クロロブチル・ピラー・ストッパー	1
青色フリッパーオフ・アルミニウム・カプセル	1

実施例 6

1mlのI P用水に溶解すべきS R57746A(塩酸塩)0.01mg~0.2mgを含有するS Rの凍結乾燥製品の組成

成 分	単位処方中のmg
非パイロジェン性アラニン	18.0mg
非パイロジェン性マンニトール	9.0mg
非パイロジェン性無水クエン酸	7.7mg
3ml白色ガラスバイアル・タイプ1	1
灰色クロロブチル・ピラー・ストッパー	1
径13mm青色フリッパーオフ・アルミニウム・カプセル	1

実施例 7

4mlのI P用水に溶解すべきS R57746A(塩酸塩)の凍結乾燥製品の組成

成 分	単位処方中のmg
S R57746A	0.44mg
非パイロジェン性アラニン	72.0mg
非パイロジェン性マンニトール	36.0mg
非パイロジェン性無水クエン酸	30.8mg
ポリソルベート80	4.0mg



20ml白色ガラスバイアル・タイプ1 1  
 径20mm灰色クロロブチル・ピラー・ストッパー 1  
 径20mm青色フリップ・オフ・アルミニウム・カプセル 1

#### 実施例 8

I P 用水の添加により最終容量100mlにする凍結乾燥すべき S R 57746 A 溶液の組成

成 分	単位処方中のmg/ml
S R 57746 A	0.11 mg/ml
非パイロジェン性アラニン	18.0 mg/ml
非パイロジェン性マンニトール	9.0 mg/ml
非パイロジェン性無水クエン酸	7.7 mg/ml
ポリソルベート80	1.0 mg/ml
I P 用水	qs 1 mg
白色ガラスバイアル・タイプ1	1
灰色クロロブチル・ピラー・ストッパー	1
青色フリップ・オフ・アルミニウム・カプセル	1

#### 実施例 9

1mlの I P 用水に溶解すべき S R 57746 A (塩酸塩) 0.01 mg ~ 0.2 mg を含有する S R 57746 A (塩酸塩) の凍結乾燥製品の組成

成 分	単位処方中のmg
非パイロジェン性アラニン	18.0 mg
非パイロジェン性マンニトール	9.0 mg
非パイロジェン性無水クエン酸	7.7 mg
ポリソルベート80	1.0 mg
3ml白色ガラスバイアル・タイプ1	1
灰色クロロブチル・ピラー・ストッパー	1
径13mm青色フリップ・オフ・アルミニウム・カプセル	1

【図1】

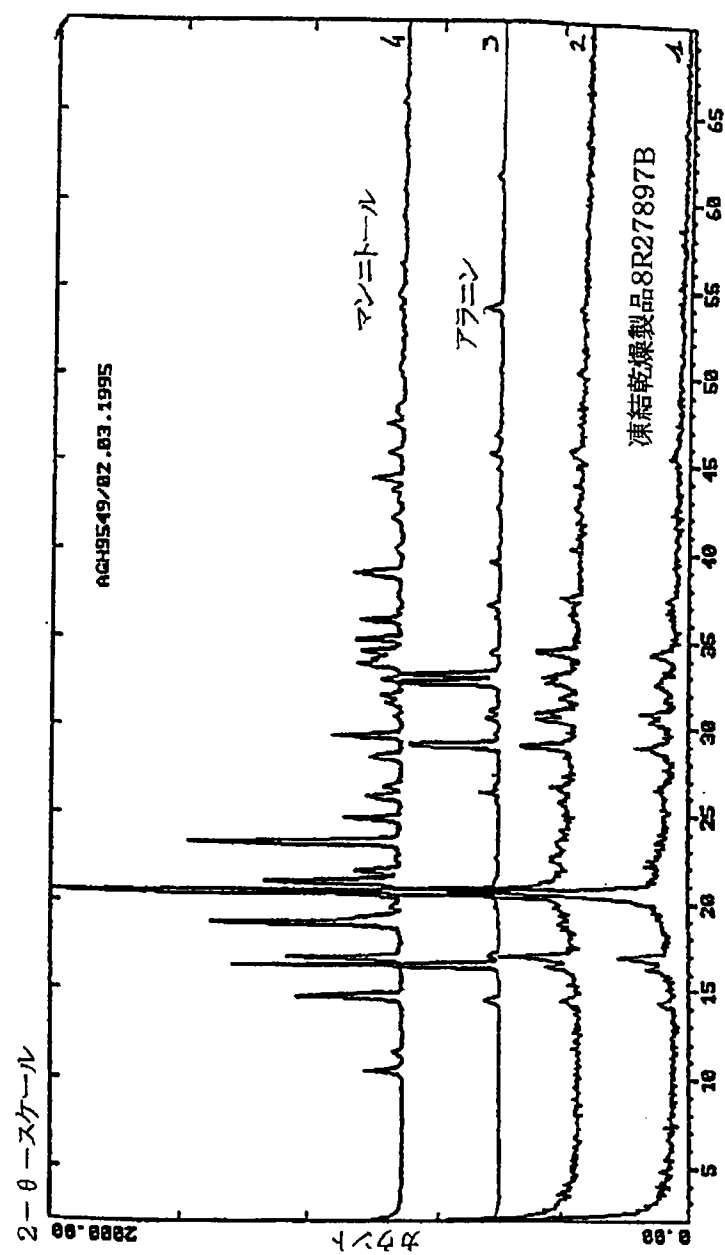
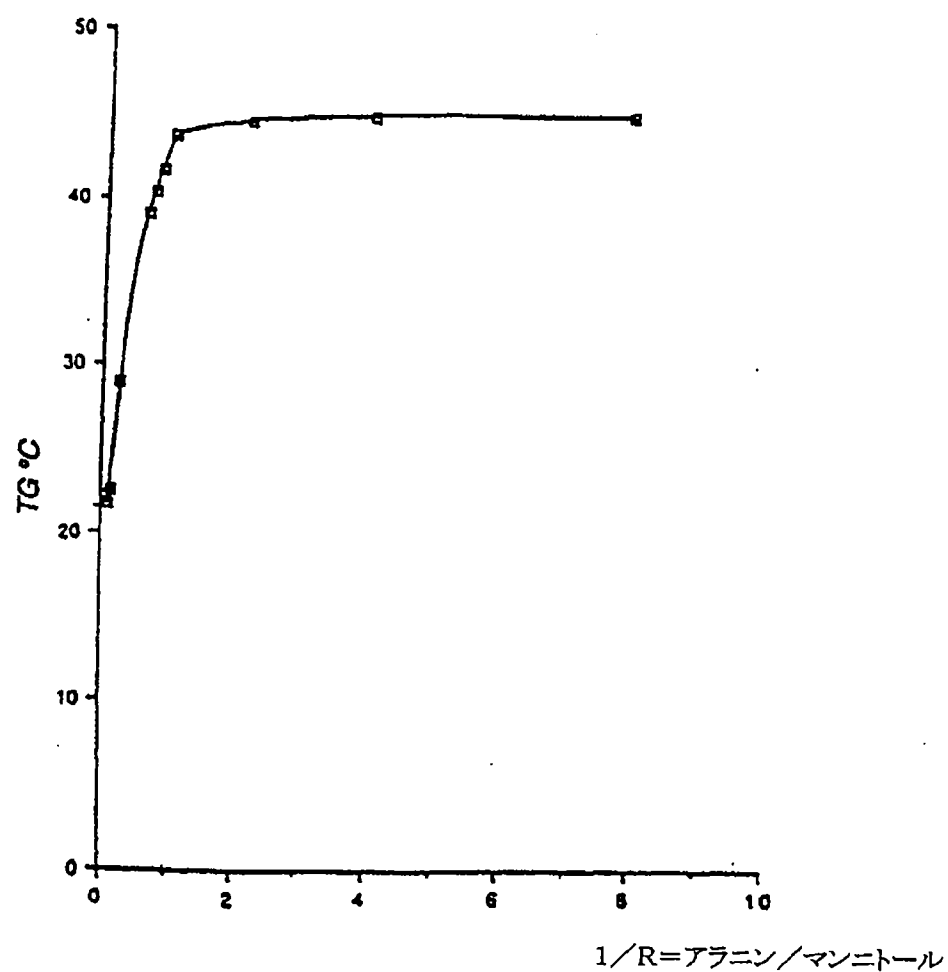


FIGURE 1

R=0.5のマンニトール／アラニン混合物(Rは、アラニンに対するマンニトールの重量比)を含有する2つの凍結乾燥製品の粉末についてのX線回折分析

【図2】



凍結乾燥製品のガラス転移点に対する $1/R = \text{アラニン} / \text{マンニトール}$ 比 (w/w) の影響

FIGURE 2

【手続補正書】

【提出日】 1998年10月13日

【補正内容】

補正した請求の範囲

1. 無定形相および結晶質相からなる医薬上許容される凍結乾燥処方であって、少なくとも1つの非蛋白質活性成分を含み、マンニトールと、アラニンとを0.1～1のR比（Rは、アラニンの質量に対するマンニトールの質量を表す）で含有することを特徴とする、ペクチン、ゼラチン、大豆繊維蛋白質およびそれらの混合物からなる群から選ばれる1以上のマトリックス形成剤を含有してなる処方を除く処方。
2. 活性成分が、他の蛋白質活性成分と組み合わせられている請求項1記載の処方。
3. さらに、緩衝剤、界面活性剤、保存料、塩、抗酸化剤およびキレート剤から選ばれる少なくとも1つの追加化合物を含有する請求項1または2記載の処方。
4. 溶液に復元して経口投与するための請求項1または2記載の処方。
5. 溶液に復元して経口投与するための請求項1または2記載の処方。
6. 注射液に復元するための請求項4記載の処方。
7. 経口投与で直接投与するための請求項1記載の処方。
8. 活性成分が、フェニルアルカン酸、「オキシカム(oxicam)」型の非ステロイド抗炎症剤、パラセタモール、リジンまたはアルギニン・アセチルサリシレート、胆汁酸、コルチコステロイド、アントラサイクリン、フロログルシノール、白金誘導体、ビンカ・マイナー (Vinc minor) からのアルカロイドの誘導体、ライ麦角からのアルカロイド誘導体、プリンまたはピリミジン塩基誘導体、プロスタグランジン、ペンゾジアゼピン、ペータラクタム抗生物質、マクロライド抗生物質、テトラサイクリン族の抗生物質、クラムフェニコール型の抗生物質、スピラマイシン型の抗生物質、ニトロソウレア、ナイトロジェンマスタード、 $H_2$ 拮抗薬、オメプラゾール、ビタミン剤、抗腫瘍剤、心臓血管系薬、血液作用薬、抗凝集薬および抗血栓薬、ヘパリノイド、ジアルギニンオキシグルタレート、植

物抽出物、ヌクレオチド、バルプロ酸およびそのアナログ、メトピマジン、モキシ

シライト、抗骨粗鬆症薬としての活性ビスホスホネート、プラリドキシム、デフェロキサミン、バルビツレート、クロメチアゾール、5-HT<sub>2</sub>拮抗薬、アンジオテンシンII拮抗薬、ファントファロン、チラパザミン、(2S)-1-[(2R,3S)-5-クロロ-3-(2-クロロフェニル)-1-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-3-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-カルボニル]ピロリジン-2-カルボキシアミド、N,N-ジブチル-3-{4-[(2-ブチル-5-メチルスルホンアミド)ベンゾフラン-3-イルカルボニル]フェノキシ}プロピルアミン、6-(2-ジエチルアミノ-2-メチル)プロピルアミノ-3-フェニル-4-プロピルピリダジン、エチル{(7S)-7-[(2R)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチルアミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イルオキシ}アセテート、1-(2,4-ジクロロフェニル)-3-(N-ピペリジン-1-イルカルボキシアミド)-4-メチル-5-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール、4-{[N-(3,4-ジメトキシフェネチル)]-N-メチルアミノプロポキシル}-2-ベンゼンスルホニル-3-イソプロピル-1-メチルインドール、2-{[1-(7-クロロキノリン-4-イル)-5-(2,6-ジメトキシフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボニル]アミノ}アダマンタン-2-カルボン酸、N-シクロヘキシル-N-エチル-3-(3-クロロ-4-シクロヘキシルフェニル)プロプ-2-エニルアミン、(-)-N-メチル-N-[4-(4-アセチルアミノ-4-フェニルピペリジノ)-2-(3,4-ジクロロフェニル)ブチル]ベンズアミド、(S)-1-{2-[3-(3,4-ジクロロフェニル)-1-(3-イソプロポキシフェニルアセチル)ピペリジン-3-イル]エチル}-4-フェニル-1-アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタクロライドおよびその医薬上許容される4級塩、4-アミノ-1-(6-クロロピリド-2-イル)ピペリジン、(S)-N-(1-{3-[1-ベンゾイル-3-(3,4-ジクロロフェニル)ピペリジン-3-イル]プロピル}-4-フェニルピペリジン-4-イル)-N-メチルアセタミド、2-{[4-(2-クロロフェニル

)チアゾール-2-イル]アミノカルボニル]インドール-1-酢酸、クロピドグレル、1-(2-ナフタレン-2-イルエチル)-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-

1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン塩酸塩、N, N-ジメチル-N'-(ピリジン-3-イル)メチル-N'-[4-(2, 4, 6-トリイソプロピルフェニル)チアゾール-2-イル]エタン-1, 2-ジアミン、およびこれらの医薬上許容される塩からなる群から選択される請求項1記載の処方。

9. 活性成分が、2-[[4-(2-クロロフェニル)チアゾール-2-イル]アミノカルボニル]インドール-1-酢酸またはそのカリウム塩、イルベサルタン、クロピドグレル、ウルソデオキシコール酸およびそのナトリウム塩、1-(2-ナフタレン-2-イルエチル)-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン塩酸塩、N, N-ジメチル-N'-(ピリジン-3-イル)メチル-N'-[4-(2, 4, 6-トリイソプロピルフェニル)チアゾール-2-イル]エタン-1, 2-ジアミンフマレート、2-[(5-(2, 6-ジメトキシフェニル)-1-{4-[(3-ジメチルアミノプロピル)メチルカルバモイル]-2-イソプロピルフェニル}-1H-ピラゾール-3-カルボニル)アミノ]アダマンタン-2-カルボン酸、3-(1-{2-[4-ベンゾイル-2-(3, 4-ジフルオロフェニル)モルホリノ-2-イル]エチル}-4-フェニルピペリジン-4-イル)-1, 1-ジメチルウレア、3-[N-{4-[4-(アミノイミノメチル)フェニル]-1, 3-チアゾール-2-イル}-N-(1-カルボキシメチルピペリジン-4-イル)アミノ]プロピオン酸トリ塩酸塩、エチル3-[N-{4-[4-(アミノ(N-エトキシカルボニルイミノ)メチル)フェニル]-1, 3-チアゾール-2-イル}-N-(1-(エトキシカルボニルメチル)ピペリジン-4-イル)アミノ]プロピオネート、5-エトキシ-1-[4-(N-tert-ブチルカルバモイル)-2-メトキシベンゼンスルホニル]-3-スピロ[4-(2-モルホリノエチルオキシ)シクロヘキサン]インドリン-2-オンおよびそれらの医薬上許容される塩から選択される請求項1記載の処方。

10. 濃度9mg/mlのマニトール、濃度18mg/mlのアラニンおよび濃度1.1

8mg/mlの活性成分、2-〔4-(2-クロロフェニル)チアゾール-2-イル〕アミノカルボニル〕インドール-1-酢酸または同等の濃度のその医薬上許容される塩の1つの溶液を凍結乾燥して得られる請求項1記載の処方。

11. 濃度10mg/mlのマニトール、濃度23mg/mlのアラニンおよび濃度1mg/mlの活性成分、イルベサルタンまたは同等の濃度のその医薬上許容される塩の1つの溶液を凍結乾燥して得られる請求項1記載の処方。

12. 濃度9mg/mlのマニトール、濃度18mg/mlのアラニンおよび濃度0.01~0.2mg/mlの活性成分、1-(2-ナフタレン-2-イルエチル)-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロフラン塩酸塩または同等の濃度のその医薬上許容される塩の1つの溶液を凍結乾燥して得られる請求項1記載の処方。

13. 医薬上許容される凍結乾燥処方に含まれる非蛋白質活性成分の安定化方法であって、該凍結乾燥処方が、該活性成分、マニトールおよびアラニンを0.1~1のR比（Rは、アラニンの質量に対するマニトールの質量を表す）で含有する水溶液から出発して得られることを特徴とする方法。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/FR 96/01706

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC 6	A61K9/19	A61K9/14 A61K47/26 A61K47/18
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
IPC 6 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 93 23017 A (JANSSEN PHARMACEUTICA) 25 November 1993 see page 7, line 26 - line 34 see page 13; example 2 --- -/--	1,7
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		
<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "A" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
27 February 1997		11.03.97
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2210 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tlx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Boulois, D

Form PCT/ISA/218 (second sheet) (July 1992)



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/FR 96/01706

## C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 83, no. 22, 1 December 1975 Columbus, Ohio, US; abstract no. 183393, TSUNAKAWA N. ET AL: "Freeze drying of panthetine" XP002009310 see abstract	1
A	& DATABASE WPI Week 7552 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 75-85480w & JP 50 088 215 A (DAICHI PHARM. KK) , 15 July 1975 see abstract	1
A	--- DATABASE WPI Section Ch, Week 9020 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B05, AN 90-151822 XP002009311 & JP 02 096 536 A (GREEN CROSS CORP.) , 9 April 1990 see abstract	1,2
A	& PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 14, no. 294 (C-732), 26 June 1990 & JP 02 096536 A (GREEN CROSS CORP.), 9 April 1990, see abstract	1,2
A	--- US 4 537 883 A (ALEXANDER R. L. ET AL) 27 August 1985 see column 5 - column 6; table 1	1
A	--- GB 2 021 581 A (THE WELLCOME FOUNDATION) 5 December 1979 see page 3; example 1	1-12
A	--- EP 0 394 045 A (ERBAMONT INC) 24 October 1990 see page 2, line 44 - line 51	1
T	--- EP 0 682 944 A (SANOFI) 22 November 1995 see claim 1 -----	1-8

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 96/01706

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9323017 A	25-11-93	AU 4232293 A	13-12-93
		BG 99158 A	31-05-95
		CA 2135062 A	25-11-93
		CN 1085081 A	13-04-94
		CZ 9402654 A	15-02-95
		EP 0642334 A	15-03-95
		FI 945198 A	04-11-94
		HU 68224 A	28-06-95
		HU 9500465 A	28-12-95
		JP 7508019 T	07-09-95
		NO 944207 A	04-11-94
		NZ 252526 A	26-09-95
		SK 132094 A	11-07-95
		US 5558880 A	24-09-96
US 4537883 A	27-08-85	US 5413995 A	09-05-95
		US 5227374 A	13-07-93
GB 2021581 A	05-12-79	AT 365926 B	25-02-82
		AT 4411 T	15-08-83
		AU 525695 B	25-11-82
		AU 4704279 A	22-11-79
		BE 876296 A	16-11-79
		CA 1141661 A	22-02-83
		CH 641044 A	15-02-84
		DE 2920020 A	29-11-79
		EP 0005768 A	12-12-79
		FR 2425856 A	14-12-79
		JP 1509375 C	26-07-89
		JP 54163809 A	26-12-79
		JP 63058810 B	17-11-88
		LU 81272 A	07-12-79
		NL 7903871 A	20-11-79
		SE 450930 B	17-08-87
		SE 7904284 A	18-11-79
		SU 978715 A	30-11-82
		US 4335139 A	15-06-82
EP 394045 A	24-10-90	CA 2013474 A	20-10-90
		US 5066647 A	19-11-91

Form PCT/ISA/210 (patent family search) (July 1992)

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International Application No.

**PCT/FR 96/01706**

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 682944 A	22-11-95	FR 2719479 A	19-11-95
		AU 1777495 A	16-11-95
		CA 2148537 A	05-11-95
		CN 1116522 A	14-02-96
		CZ 9501081 A	14-02-96
		FI 952119 A	05-11-95
		HU 72325 A	29-04-96
		JP 8053361 A	27-02-96
		NO 951724 A	06-11-95
		NZ 272045 A	27-02-96
		PL 308416 A	13-11-95
-----			

Form PCT/ISA/218 (patent family annex) (July 1992)

---

フロントページの続き

(81) 指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(KE, LS, MW, SD, SZ, UG), UA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN

(72) 発明者 コリエール, ロランス  
フランス、エフ-82700モンバルティエ、  
ラ・バイサド

(72) 発明者 フォーレ, フィリップ  
フランス、エフ-34970モーリン、リュ・  
サン-ボディール48番